

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SULPERAZON IM/IV 2 g
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 g cefoperazónu (vo forme sodnej soli cefoperazónu) a 1 g sulbaktámu (vo forme sodnej soli sulbaktámu).

Pomocná látka so známym účinkom

SULPERAZON IM/IV 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 134,2 mg sodíka v každej injekčnej liekovke.

3. LIEKOVÁ FORMA

prášok na injekčný/infúzny roztok

SULPERAZON IM/IV 2 g je biely až takmer biely prášok bez prítomnosti cudzích častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia

SULPERAZON IM/IV 2 g je indikovaný u dospelých, dospievajúcich a detí na liečbu nasledujúcich infekcií vyvolaných citlivými mikroorganizmami:

- infekcie dýchacích ciest (horných a dolných)
- infekcie močových ciest (horných a dolných)
- peritonitída, cholecystitída, cholangitída a iné intraabdominálne infekcie
- septické stavy
- meningitída
- infekcie kože a mäkkých tkanív
- infekcie kostí a kĺbov
- zápalové ochorenia malej panvy, endometritída, kvapavka a iné infekcie pohlavných orgánov

Kombinovaná terapia

Vzhľadom na široké spektrum účinku SULPERAZONU IM/IV 2 g môže byť väčšina infekcií adekvátne liečená týmto antibiotikom formou monoterapie. Avšak cefoperazón/sulbaktám možno podávať súčasne aj s inými antibiotikami, ak je takáto kombinácia indikovaná. Ak sa súčasne podávajú aj aminoglykozidy (pozri časť 6.2), treba počas liečby sledovať funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie u dospelých a dospelievajúcich

Denné odporúčané dávky cefoperazónu/sulbaktámu pre dospelých a dospelievajúcich sú:

Pomer cefoperazón/sulbaktám	Cefoperazón/sulbaktám, celková denná dávka (g)	Aktivita sulbaktámu (g)	Aktivita cefoperazónu (g)
1:1	2,0 – 4,0	1,0 – 2,0	1,0 – 2,0

Liek sa má podávať každých 12 hodín v rovnakých dávkach.

Pri závažných infekciách nedostatočne reagujúcich na bežné dávkovanie sa môže zvýšiť denná dávka až na 8 g (1:1) SULPERAZONU IM/IV 2 g (čo zodpovedá 4 g cefoperazónu) podávaných intravenózne v rovnakých čiastkových dávkach po šiestich alebo dvanástich hodinách. Pacienti užívajúci liek s obsahom liečiv v pomere 1:1, môžu dostávať ešte zvlášť dávku cefoperazónu. Odporúčená maximálna denná dávka sulbaktámu je 4 g (zodpovedá dávke 8 g SULPERAZONU IM/IV 2 g).

Dĺžka liečby u dospelých a dospelievajúcich

- indikácie súvisiace s gynekológiou a pôrodníctvom: 1 - 3 dni
- ostatné indikácie: 5 - 14 dní

Porucha funkcie pečene

Pozri časť 4.4.

Porucha funkcie obličiek

Dávkovací režim lieku cefoperazón/sulbaktám je potrebné upraviť u pacientov s významným poklesom obličkových funkcií (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min), aby sa zohľadnil znížený klírens sulbaktámu. Pacientom s klírensom kreatinínu v rozmedzí 15 - 30 ml/min sa má podávať sulbaktám v maximálnej dávke 1 g každých 12 hodín (maximálna denná dávka sulbaktámu 2 g), zatiaľ čo pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 15 ml/min sa má podávať maximálne 500 mg sulbaktámu každých 12 hodín (maximálna denná dávka sulbaktámu 1 g). Pri závažnejších infekciách môže byť v niektorých prípadoch nutné podať navyše samotný cefoperazón.

Farmakokinetický profil sulbaktámu sa signifikantne mení pri hemodialýze. Počas dialýzy sa plazmatický polčas cefoperazónu mierne skracuje a preto má dávkovacia schéma rešpektovať rozvrh dialýz.

Staršie osoby

Pozri časť 5.2.

Pediatrická populácia do 12 rokov

Odporúčaná denná dávka lieku cefoperazón/sulbaktám u detí je:

Pomer cefoperazón/sulbaktám	Cefoperazón/sulbaktám, celková denná dávka (mg/kg/deň)	Aktivita sulbaktámu (mg/kg/deň)	Aktivita cefoperazónu (mg/kg/deň)
1:1	40 – 80	20 – 40	20 – 40

Liek sa má podávať každých 6 až 12 hodín v rovnakých dávkach.

V prípade vážnych alebo refraktérnych infekcií sa môžu tieto dávky zvýšiť až na 160 mg/kg/deň pri pomere 1:1. Liek sa má podávať v dvoch až štyroch rovnakých dávkach (pozri časti 4.4 a 5.3).

Dávkovanie u novorodencov

U novorodencov v prvom týždni života je potrebné podávať liek v intervale 12 hodín. Maximálna denná dávka sulbaktámu v pediatrickej praxi nemá byť vyššia ako 80 mg/kg/deň. V prípadoch, keď je nevyhnutné podávať dávku cefoperazónu vyššiu ako 80 mg/kg/deň, je potrebné pridať samostatne cefoperazón (pozri časť 4.4).

Dĺžka liečby v pediatrickej populácii

- u všetkých indikácií sa dĺžka liečby pohybuje v rozpätí 3 - 15 dní

Spôsob podávania

- *Intravenózne podávanie*

Intermitentná infúzia

Pri príprave intermitentnej infúzie sa musí každá injekčná liekovka SULPERAZONU IM/IV 2 g pred použitím rozpustiť s primeraným množstvom rozpúšťadla (pozri časť 6.6). Vhodnými rozpúšťadlami sú 5 % roztok glukózy vo vode, 0,9 % (9 g/l) izotonický injekčný roztok chloridu sodného alebo sterilná voda na injekcie a doplniť rovnakým roztokom tak, aby vzniklo 20 ml roztoku, ktorý sa podáva 15 až 60 minút.

Ringerov roztok s mliečnanom sodným je vhodné vehikulum na intravenóznú infúziu, nie však na začiatkové rozpustenie prášku (pozri časti 6.2 a 6.6).

Intravenózna injekcia

Obsah liekoviek určených na intravenózne podávanie formou injekcie sa má riediť rovnako ako bolo vyššie uvedené, pričom doba podávania má byť minimálne tri minúty.

- *Intramuskulárne podávanie*

Lidokaínium-chlorid 2 % je vhodné vehikulum na intramuskulárne podávanie, nie však na začiatkové rozpustenie prášku (pozri časti 6.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ktorúkoľvek zložku tohto lieku alebo na iné liečivá z rovnakej triedy, alebo u pacientov, u ktorých sa preukázala závažná precitlivenosť na betalaktámové antibiotiká (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

U pacientov, ktorí užívajú betalaktámové antibiotiká alebo cefalosporíny vrátane cefoperazónu/sulbaktámu, boli popísané závažné a ojedinele dokonca fatálne reakcie z precitlivenosti (anafylaktické reakcie). Vznik takejto reakcie je pravdepodobnejší u jedincov s anamnézou precitlivenosti na väčšie množstvo rôznych alergénov.

Pred začatím liečby SULPERAZONOM IM/IV 2 g je potrebné starostlivo preskúmať, či mal pacient predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na cefalosporíny, penicilíny alebo iné liečivá (pozri časť 4.3 Kontraindikácie). Antibiotiká sa majú podávať s opatnosťou každému pacientovi, ktorý preukázal určitú formu alergie, najmä na liečivá.

Ak sa alergická reakcia objaví, treba podávanie lieku okamžite ukončiť a začať s príslušnou liečbou. Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú okamžitú terapiu adrenalinom (epinefrinom). V prípade potreby sa indikuje podanie kyslíka, intravenózných kortikoidov a uvoľnenie dýchacích ciest vrátane intubácie (pozri časť 4.8).

U pacientov užívajúcich cefoperazón/sulbaktám boli hlásené závažné a ojedinele smrteľné kožné reakcie ako toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a exfoliatívna dermatitída. Ak dôjde k závažnej kožnej reakcii, treba podávanie lieku ukončiť a začať s príslušnou liečbou (pozri časť 4.8).

Reakcie z precitlivenosti môžu tiež progredovať do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (pozri časť 4.8).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Cefoperazón sa v značnej miere vylučuje žľučou. U pacientov s ochoreniami pečene a/alebo s obštrukciou žľčovodu sa predlžuje plazmatický polčas cefoperazónu a zvyšuje sa jeho vylučovanie obličkami. Terapeutická koncentrácia cefoperazónu v žľči sa však dosahuje aj pri závažnej hepatálnej dysfunkcii a plazmatický polčas sa v takomto prípade predlžuje iba dvoj- až štvornásobne.

Dávkovanie treba upraviť u pacientov so závažnou obštrukciou žľčovodu, s závažným ochorením pečene alebo u pacientov, u ktorých je súčasne s niektorým z uvedených stavov prítomná aj obličková nedostatočnosť.

Pokiaľ sa u pacientov súčasne vyskytuje hepatálna aj renálna dysfunkcia, treba monitorovať plazmatické koncentrácie cefoperazónu a podľa potreby upraviť dávkovanie. Bez prísneho monitorovania koncentrácií v sére nemá dávka v týchto prípadoch prekročiť 2 g cefoperazónu denne.

Všeobecne

Pri liečbe cefoperazónom/sulbaktámom boli hlásené závažné prípady hemorágie vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Zvýšené riziko je u pacientov s nevyhovujúcou diétou, malabsorpčnými stavmi a u pacientov, ktorí sú dlhodobo závislí na parenterálnej výžive a u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulačnú liečbu. Týchto pacientov je potrebné sledovať kvôli prejavom krvácania, trombocytopenie a hypoprotrombinémie. V prípade pretrvávajúceho krvácania bez iného identifikovaného vysvetlenia je potrebné cefoperazón/sulbaktám vysadiť.

Počas dlhodobej terapie cefoperazónom/sulbaktámom sa môže, podobne ako pri podávaní iných antibiotík, objaviť nežiaduce premnoženie rezistentných kmeňov. Pacienti majú byť preto aj z tohto hľadiska počas liečby starostlivo sledovaní. Podobne ako pri ostatných systémovo vysoko účinných liekoch aj v tomto prípade sa odporúča pravidelne kontrolovať, či pri dlhšej liečbe nedochádza k poruchám funkcie niektorých orgánových systémov, najmä obličiek, pečene a hematopoetického systému. Toto sledovanie je obzvlášť dôležité u novorodencov, predovšetkým predčasne narodených a u dojčiat.

Po užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane cefoperazónu/sulbaktámu, boli hlásené hnačky súvisiace s *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridioides difficile* associated diarrhoea). Stupeň

závažnosti týchto hnačiek môže byť od miernych hnačiek až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu črevnú flóru a má za následok nadmerný rast *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxíny A a B, ktoré napomáhajú rozvoju CDAD. Hypertoxín produkovaný kmeňmi *C. difficile* spôsobuje zvýšenú morbiditu a mortalitu, tieto infekcie môžu byť odolné na liečbu antibiotikami a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa po užívaní antibiotík objaví hnačka, treba myslieť na CDAD. Dôležitá je najmä podrobná anamnéza, keďže výskyt CDAD sa hlásil aj viac ako 2 mesiace od užívania antibiotika (pozri časť 4.8).

Pri používaní cefoperazónu bola hlásená encefalopatia (so záchvatmi alebo bez nich). Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Ak sa vyskytne encefalopatia, má sa zvážiť ukončenie liečby cefoperazónom a majú sa prijať vhodné podporné opatrenia.

Pediatrická populácia

Cefoperazón/sulbaktám bol účinný aj u dojčiat. Jeho podávanie nedonoseným deťom a novorodencom sa podrobnejšie neštudovalo. Preto pred jeho podaním novorodencom a nedonoseným deťom treba starostlivo zvážiť pomer očakávaného prínosu a možných rizík liečby (pozri časť 5.3).

Cefoperazón nevytesňuje bilirubín z väzby na plazmatické proteíny u novorodencov s kernikterom.

Informácie o pomocných látkach

SULPERAZON IM/IV 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 134,2 mg sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 6,7% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka 8 g (t. j. 4 g cefoperazónu a 4 g sulbaktámu) (pozri časť 4.2) by viedla k príjmu 536,8 mg sodíka, čo zodpovedá 26,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka. Tento liek je považovaný za liek s vysokým obsahom sodíka. Obsah sodíka v tomto lieku sa musí vziať do úvahy predovšetkým pri podávaní pacientom na diéte s kontrolovaným obsahom soli.

4.5 Liekové a iné interakcie

Alkohol

Ak sa počas liečby cefoperazónom alebo do piatich dní po nej konzumoval alkohol, boli opísané reakcie, ktoré boli charakterizované návalmi tepla, potením, bolesťami hlavy a tachykardiou. Podobná reakcia bola zaznamenaná aj u iných cefalosporínov. Pacient má byť preto poučený o nepožívaní alkoholických nápojov počas liečby cefoperazónom/sulbaktámom. Pacientom, ktorí potrebujú umelú enterálnu alebo parenterálnu výživu, sa nemajú počas liečby podávať roztoky, ktoré obsahujú etanol.

Interakcie laboratórnych výsledkov

Pri stanovovaní glukózy v moči Benediktovým alebo Fehlingovým roztokom môže vzniknúť falošne pozitívna reakcia.

Aminoglykozidy

Cefalosporíny môžu zvýšiť nefrotoxický účinok aminoglykozidov. Zvýšené monitorovanie sa vyžaduje u pacientov dostávajúcich súbežne aminoglykozidy aj cefalosporíny, z dôvodu nefrotoxicity.

Antikoagulanciá (antagonisty vitamínu K)

Cefoperazón môže zvýšiť antikoagulačný účinok antagonistov vitamínu K vrátane warfarínu. Je potrebné monitorovať zvýšené hodnoty INR a parametrov krvácavosti, ak sa antagonista vitamínu K používa v kombinácii s cefoperazónom.

Živé očkovacie látky

Antibiotiká môžu zabrániť množeniu kmeňa v očkovacej látke, ktorý je potrebný na vyvolanie imunitnej odpovede a tak môžu znížiť terapeutický účinok očkovacej látky. Pokiaľ je to relevantné, vyhnite sa súbežnému používaniu živých oslabených očkovacích látok a antibiotík.

Hnačka

Pri používaní takmer všetkých antibakteriálnych látok, vrátane cefoperazónu, bola hlásená hnačka spojená s *Clostridioides difficile*. Terapeutická účinnosť perorálnych a rektálnych liekov môže byť znížená v súvislosti s rozvojom hnačky spôsobenej cefoperazónom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Sledovanie vplyvu na reprodukciu u potkanov s dávkami až 10-krát vyššími ako tie, ktoré sa používajú u ľudí, neprinieslo dôkazy o teratogénnom účinku. Sulbaktám a cefoperazón prenikajú placentárnou bariérou. Adekvátne a kontrolované štúdie u tehotných žien nie sú k dispozícii. Vzhľadom na fakt, že reprodukčné štúdie na zvieratách nie vždy odrážajú reakciu u ľudí, má sa tento liek používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Do materského mlieka sa vylučuje len veľmi malé množstvo cefoperazónu a sulbaktámu. I keď vylučovanie obidvoch liekov do materského mlieka je veľmi malé, musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť/vyhnúť sa liečbe cefoperazónom/sulbaktámom, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

V predklinických štúdiách s cefoperazónom a sulbaktámom na sexuálne dospelých potkanoch sa nepozoroval vplyv na fertilitu. V štúdiách u predpubertálnych potkanov však boli pozorované nežiaduce účinky na semenníkoch (testes). Klinické údaje o fertilitu u mužov a žien nie sú dostupné. Pretože účinky na zvieratá nie vždy predvídaajú odpoveď u ľudí, je potrebná opatrnosť, keď muž alebo žena plánuje dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klinické skúsenosti s cefoperazónom/sulbaktámom ukazujú, že je nepravdepodobné, aby ovplyvňoval schopnosť pacienta viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Cefoperazón/sulbaktám sa vo všeobecnosti znáša veľmi dobre. Väčšina nežiaducich účinkov je len ľahkého alebo stredne ťažkého stupňa a pacient ich dobre toleruje aj pri pokračovaní v liečbe.

V klinických štúdiách (komparatívnych a nekomparatívnych) a po uvedení lieku na trh sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky. Všetky nežiaduce reakcie sú zoradené podľa databázy triedy orgánových systémov podľa MedDRA. V rámci každej skupiny podľa frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka nežiaducich účinkov

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia † Neutropénia † Pozitívny priamy Coombsov test † Znížený hemoglobín † Znížený hematokrit † Trombocytopenia †	Koagulopatia* Eozinofília †		Hypoprotrombinémia*
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok *§ Anafylaktická reakcia * § Anafylaktoidná reakcia§ vrátane šoku* Precitlivenosť *§
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm*,**
Poruchy nervového systému			Bolesť hlavy	Encefalopatia*,***
Poruchy ciev				Hemorágia* (vrátane smrteľnej) Vaskulitída* Hypotenzia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Hnačka Nauzea Vracanie		Pseudomembranózna kolitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená alanínaminotransferáza † Zvýšená aspartátaminotransferáza † Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi †	Zvýšený bilirubín v krvi †		Žltáčka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Pruritus Žihľavka	Toxická epidermálna nekrolýza *§ Stevensov-Johnsonov syndróm *§ Exfoliatívna dermatitída *§ Makulopapulózna vyrážka*
Poruchy obličiek a močových ciest				Hematúria*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Flebitída v mieste infúzie, bolesť v mieste injekcie, pyrexia, zimnica	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Neznáme (z dostupných údajov)
-----------------------------------	-------------------------------	---	--	--

Kategórie Rady medzinárodných organizácií lekárskeho vied (CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences)
III: Veľmi časté ≥ 1/10 (≥ 10%); časté: ≥ 1/100 až < 1/10 (≥ 1% a < 10%); menej časté: ≥ 1/1 000 až < 1/100 (≥ 0,1% a < 1%);
neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh.

†Pri výpočte frekvencií nežiaducich udalostí týkajúcich sa laboratórnych abnormalít boli zahrnuté všetky dostupné laboratórne hodnoty vrátane osôb s východiskovými abnormalitami. Tento konzervatívny prístup bol použitý preto, lebo nespracované údaje neumožnili odlíšiť podskupinu pacientov s východiskovými abnormalitami, ktorí mali významné laboratórne zmeny súvisiace s liečbou od pacientov s východiskovými abnormalitami, ktorí nemali významné laboratórne zmeny súvisiace s liečbou.

Pre leukocyty, neutrofile, trombocyty, hemoglobín a hematokrit sa zaznamenali abnormality len v štúdiách. Zvýšenia a poklesy nie sú rozlišované.

§ Hlásené boli úmrtia.

** Akútny koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou.

*** So záchvatmi alebo bez nich.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Je málo dostupných informácií o akútnej humánnej toxicite cefoperazónu a sulbaktámu.

Pri predávkovaní možno očakávať prejavy, ktoré sú principiálne zhoršením nežiaducich účinkov uvedených v písomnej informácii pre používateľa. Treba brať do úvahy skutočnosť, že vysoká koncentrácia β-laktámových antibiotík v cerebrospinálnom moku môže vyvolať neurologické príznaky, vrátane kŕčov. Pokyny na dávkovanie sa majú dôkladne dodržiavať, aby sa zabránilo predávkovaniu. Liečba má byť podľa klinického stavu pacienta podporná a symptomatická. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Pretože cefoperazón a sulbaktám sa dajú odstrániť z cirkulácie hemodialýzou, možno tento postup použiť na zvýšenie eliminácie lieku u predávkovaného pacienta s poruchou renálnych funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, cefalosporíny tretej generácie, ATC kód: J01DD62

Antibakteriálnou zložkou kombinácie cefoperazónu/sulbaktámu je cefoperazón, cefalosporín tretej generácie, ktorý pôsobí na citlivé mikroorganizmy vo fáze aktívneho delenia inhibíciou biosyntézy mukopeptidov bunkovej steny.

Sulbaktám má vlastný antibakteriálny účinok len na kmene *Neisseriaceae* a *Acinetobacter*. Avšak biochemické štúdie s nebunkovými bakteriálnymi systémami ukázali, že účinkuje ako ireverzibilný inhibitor najdôležitejších betalaktamáz produkovaných kmeňmi rezistentnými na betalaktámové antibiotiká.

Schopnosť sulbaktámu zabrániť deštrukcii cefalosporínov a penicilínov rezistentnými mikroorganizmami bola potvrdená v štúdiách, v ktorých sa použili rezistentné kmene na tieto antibiotiká. Sulbaktám mal výrazný synergický efekt pri súčasnom podávaní s penicilínmi

a cefalosporínmi. Sulbaktám má schopnosť viazať sa na niektoré bielkoviny viažuce penicilíny, preto niektoré kmene, ktoré sú citlivé na samotný cefoperazón, sú ešte citlivejšie na cefoperazón/sulbaktám.

Kombinácia cefoperazónu a sulbaktámu je účinná proti všetkým mikroorganizmom citlivým na cefoperazón, ale okrem toho má aj synergický účinok (až 4-násobné zníženie MIC pri kombinácii zložiek oproti MIC pre jednotlivé komponenty) na rôzne mikroorganizmy, a to predovšetkým na:

Haemophilus influenzae
Bacteroides spp.
Staphylococcus spp.
Acinetobacter calcoaticus
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Proteus mirabilis
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Citrobacter diversus

Kombinácia cefoperazónu a sulbaktámu je *in vitro* účinná na široké spektrum klinicky významných mikroorganizmov, ako sú:

Grampozitívne mikroorganizmy:

Staphylococcus aureus (kmene produkujúce a neprodukujúce penicilinázu)
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae (predtým *Diplococcus pneumoniae*)
Streptococcus pyogenes (skupina A betahemolytických streptokokov)
Streptococcus agalactiae (skupina B betahemolytických streptokokov)
Väčšina ostatných kmeňov betahemolytických streptokokov
Veľa kmeňov *Streptococcus faecalis* (enterokoky)

Gramnegatívne mikroorganizmy:

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Enterobacter spp.
Citrobacter spp.
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Morganella morganii (predtým *Proteus morganii*)
Providencia rettgeri (predtým *Proteus rettgeri*)
Providencia spp.
Serratia spp. (vrátane *S. marcescens*)
Salmonella a *Shigella spp.*
Pseudomonas aeruginosa a niektoré ďalšie kmene *Pseudomonas spp.*
Acinetobacter calcoaceticus
Neisseria meningitidis
Neisseria gonorrhoeae
Bordetella pertussis
Yersinia enterocolitica

Anaeróbne mikroorganizmy:

Gramnegatívne paličky (vrátane *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.* a ostatné kmene *Bacteroides spp.*)
Grampozitívne a gramnegatívne koky (vrátane *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* a *Veillonella spp.*)
Grampozitívne paličky (vrátane *Clostridium*, *Eubacterium* a *Lactobacillus spp.*)

Pre cefoperazón/sulbaktám sa stanovili nasledujúce rozsahy citlivosti:

Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) (µg/ml – vyjadrené ako koncentrácia cefoperazónu)	
Citlivý	≤ 16
Stredne citlivý	17 – 63
Rezistentný	≥ 64

Citlivosť podľa veľkosti diskovej zóny mm (Kirby – Bauer)	
Citlivý	≥ 21
Stredne citlivý	16 – 20
Rezistentný	≤ 15

Na stanovenie MIC treba použiť sériu riedení cefoperazónu/sulbaktámu v pomere 1:1 pri použití dilučnej metódy v bujóne alebo agare. Odporúča sa použiť disk citlivosti obsahujúci 30 µg sulbaktámu a 75 µg cefoperazónu. “Citlivý” v laboratórnej správe znamená, že infekčný mikroorganizmus bude pravdepodobne reagovať na liečbu cefoperazónom/sulbaktámom a “rezistentný”, že nebude reagovať. “Stredne citlivý” znamená, že mikroorganizmus bude citlivý na cefoperazón/sulbaktám vo vyššej dávke alebo, keď je infekcia obmedzená na tkanivá a tekutiny, kde sa dá dosiahnuť vysoká koncentrácia antibiotika.

Odporúčané kvalitatívne kontrolné limity na diskoch citlivosti pre cefoperazón/sulbaktám v pomere 75 µg/30 µg:

KONTROLNÝ KMEŇ	VEĽKOSŤ ZÓNY (mm)
<i>Acinetobacter</i> spp. ATCC 43498	26 – 32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	22 – 28
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	27 – 33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	24 – 30

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Približne 25 % cefoperazónu a 84 % sulbaktámu podaného vo forme SULPERAZONU IM/IV 2 g sa vylučuje obličkami. Väčšina zvyšnej dávky cefoperazónu sa vylučuje do žlče. Po podaní cefoperazónu/sulbaktámu je priemerná hodnota polčasu pre sulbaktám približne 1 hodina a pre cefoperazón 1,7 hodiny. Sérové hladiny sú proporcionálne podanej dávke. Tieto hodnoty sú zhodné so skôr publikovanými hodnotami jednotlivo podávaných látok.

Priemerné hodnoty maximálnych koncentrácií cefoperazónu a sulbaktámu po intravenóznom podaní cefoperazónu/sulbaktámu v dávke 2 g (1 g cefoperazónu, 1 g sulbaktámu) počas 5 minút boli 236,8 µg/ml a 130,2 µg/ml. Tento rozdiel odráža väčší distribučný objem sulbaktámu ($V_d = 18,0 - 27,6$ l) v porovnaní s cefoperazónom ($V_d = 10,2 - 11,3$ l).

Po intramuskulárnom podaní lieku cefoperazón/sulbaktám v dávke 1,5 g (1 g cefoperazónu, 0,5 g sulbaktámu) sa maximálne sérové koncentrácie sulbaktámu a cefoperazónu dosahujú v rozpätí 15 minút až 2 hodiny po podaní. Priemerné hodnoty maximálnych sérových koncentrácií sú 64,2 µg/ml pre cefoperazón a 19,0 µg/ml pre sulbaktám.

Tak sulbaktám, ako aj cefoperazón prenikajú veľmi dobre do telesných tkanív a tekutín vrátane žlče, žlčníka, kože, apendixu, vaječovodu, vaječnikov, maternice a pod.

Nezistili sa žiadne farmakokinetické liekové interakcie medzi cefoperazónom a sulbaktámom pri ich súbežnom podávaní vo forme kombinovaného lieku cefoperazón/sulbaktám.

Po opakovanom podávaní v intervaloch 8 – 12 hodín nedošlo vo farmakokinetike ani u jednej zo zložiek tohto lieku k významnej zmene a nepozorovala sa ani kumulácia liečiv.

Porucha funkcie pečene

Pozri časť 4.4

Porucha funkcie obličiek

Pri podaní cefoperazónu/sulbaktámu u pacientov s rôznym stupňom renálnych funkcií významne koreloval celkový telový klírens sulbaktámu so stanoveným klírensom kreatinínu. U funkčne anefrických pacientov bol signifikantne dlhší polčas sulbaktámu (priemerne 6,9 a 9,7 hodín v rôznych štúdiách). Hemodialýza signifikantne menila polčas, celkový telový klírens a distribučný objem sulbaktámu. Nepozorovali sa žiadne signifikantné zmeny vo farmakokinetike cefoperazónu u pacientov s renálnym zlyhávaním.

Staršie osoby

Farmakokinetika lieku cefoperazón/sulbaktám sa študovala aj u starších osôb s renálnou insuficienciou a zníženou funkciou pečene. Plazmatický polčas tak pri sulbaktáme ako aj pri cefoperazónu sa u týchto pacientov v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi predĺžil, klírens poklesol a distribučný objem sa zväčšil. Farmakokinetika sulbaktámu veľmi dobre korelovala so stupňom poruchy funkcie obličiek a farmakokinetika cefoperazónu naopak so stupňom poškodenia pečene.

Pediatrická populácia

Štúdie u detí nepreukázali nijaké významné zmeny farmakokinetiky lieku v porovnaní s hodnotami zistenými u dospelých. Priemerné hodnoty plazmatického polčasu sa u detských pacientov pohybujú v rozmedzí 0,91 - 1,42 hodiny pre sulbaktám a 1,44 - 1,88 hodiny pre cefoperazón.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pediatrická populácia

Cefoperazón mal vo všetkých testovaných dávkach nežiaduce účinky na testes u prepupertálnych potkanov. Subkutánne podanie 1 000 mg/kg/deň (približne 16-násobok priemernej dávky pre dospelého človeka) viedlo ku zníženiu hmotnosti testes, zabrzdeniu spermatogenézy, redukcii zárodočnej bunkovej populácie a vakuolizácii cytoplazmy v Sertoliho bunkách. Závažnosť poškodení bola závislá od dávky v rozsahu od 100 do 1 000 mg/kg/deň; nízka dávka spôsobovala menší pokles spermatocytov. Tento efekt sa nepozoroval u dospelých potkanov. Histologicky sa potvrdila reverzibilita poškodení pri všetkých dávkach okrem najvyšších. V štúdiách na potkanoch sa však nevyhodnocoval nasledujúci vývoj reprodukčných funkcií. Vzťah týchto nálezov k človeku nie je známy.

Ak sa cefoperazón/sulbaktám (1:1) aplikoval subkutánne novorodeným potkanom počas 1 mesiaca, pozorovalo sa zníženie hmotnosti testes a nezrelé tubuly v skupinách po dávke 300 + 300 mg/kg/deň. Vzhľadom k veľkej individuálnej variabilite stupňa testikulárneho dozrievania u mladých potkanov, a pretože nezrelé testes sa našli aj v kontrolnej skupine, je vzťah týchto zmien k skúmanému lieku neistý. Takéto nálezy sa nezistili u mladých psov pri dávkach prekračujúcich 10-násobok priemernej dávky pre dospelého človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne

6.2 Inkompatibility

Aminoglykozidy

Roztok cefoperazón/sulbaktámu sa nemá priamo miešať s roztokmi aminoglykozidov pre vzájomnú fyzikálnu inkompatibilitu. Ak sa uvažuje o kombinovanej liečbe cefoperazón/sulbaktámu s aminoglykozidom (pozri časť 4.1), možno ju vykonať podaním samostatných intravenózných infúzií pre každý liek po sebe, kedy sa použijú samostatné intravenózne súpravy (hadičky). Medzi podaním jednotlivých infúzií je nutné spojovaciu hadičku napojenú priamo na ihlu alebo i.v. katéter prepláchnuť povoleným rozpúšťadlom. Tiež sa navrhuje dávky cefoperazónu/sulbaktámu v priebehu dňa časovo čo najviac vzdialiť od podávania aminoglykozidu.

Ringerov roztok s mliečnanom sodným

Počiatočnému rozpusteniu prášku Ringerovým roztokom s mliečnanom sodným sa treba vyhnúť, nakoľko táto zmes je inkompatibilná. Avšak pri dvojkrokovom riedení zahrňujúcom počiatočné rozpustenie vo vode na injekcie možno takúto zmes v druhom kroku ďalej riediť Ringerovým roztokom s mliečnanom sodným na kompatibilnú zmes (pozri časť 6.6).

Lidokaín

Počiatočnému rozpusteniu prášku 2 % lidokaínium-chloridom sa treba vyhnúť, nakoľko táto zmes je inkompatibilná. Avšak pri dvojkrokovom riedení zahrňujúcom počiatočné rozpustenie vo vode na injekcie možno takúto zmes v druhom kroku ďalej riediť s 2 % lidokaínium-chloridom na kompatibilnú zmes (pozri časť 6.6).

SULPERAZON IM/IV 2 g nie je kompatibilný s nikardipínom, ondansetrónom, perfenazínom, prometazínom, protamínom, vinorelbínom, filgrastínom a amifostínom.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituované roztoky sú stabilné 24 hodín pri teplote 25 °C.
Všetky nepoužité roztoky sa po 24 hodinách musia zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zhotovená z priehľadného bezfarebného skla (objem 25 ml, sklo typu I) so sivou halogén-butylovou, bezlatexovou, gumovou zátkou s hliníkovým krytom a modrým oddeliteľným vonkajším viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rozpustenie prášku

SULPERAZON IM/IV 2 g (cefoperazón/sulbaktám) je dostupný v injekčných liekovkách obsahujúcich 2,0 g prášku.

Celková dávka (g)	Dávkový ekvivalent sulbaktám + cefoperazón (g)	Objem rozpúšťadla (ml)	Max. konečná koncentrácia (mg/ml)
2,0	1,0 + 1,0	6,7	125 + 125

SULPERAZON IM/IV 2 g je kompatibilný s týmito rozpúšťadlami: vodou na injekcie, 5 % glukózou, 0,9 % (9 g/l) izotonickým roztokom chloridu sodného, 5 % glukózou v 0,225 % fyziologickom roztoku chloridu sodného a 5 % glukózou v 0,9 % (9 g/l) izotonickom roztoku chloridu sodného. Cefoperazón je kompatibilný s vyššie uvedenými rozpúšťadlami pri koncentráciách v rozmedzí od 10 do 250 mg/ml. Sulbaktám je kompatibilný s vyššie uvedenými rozpúšťadlami pri koncentráciách v rozmedzí od 5 do 125 mg/ml.

Počiatočným objemom rozpúšťadla 6,7 ml sa dosiahne počiatočná rekonstituovaná koncentrácia 125 mg/ml pre každú aktívnu zložku, ktorá sa následne môže ďalej riediť až do dosiahnutia požadovanej koncentrácie pre i.v. podanie.

Ringerov roztok s mliečnanom sodným

Na počiatočné rozpustenie prášku sa má použiť sterilná voda na injekcie (pozri časť 6.2). Je potrebné dvojkrokové riedenie, pri ktorom použijeme sterilnú vodu na injekcie (6,7 ml pozri v tabuľke vyššie), ďalej riedime Ringerovým roztokom s mliečnanom sodným až po koncentráciu sulbaktámu a cefoperazónu 5 mg/ml (2 ml z prvého zriedeného roztoku riedime v 50 ml Ringerovho roztoku s mliečnanom sodným alebo 4 ml riedime v 100 ml Ringerovho roztoku s mliečnanom sodným).

Lidokaín

Na počiatočné rozpustenie prášku sa má použiť sterilná voda na injekcie (pozri časť 6.2).

Na dosiahnutie koncentrácie 125 mg/ml cefoperazónu a 125 mg/ml sulbaktámu sa vyžaduje dvojkrokové riedenie, pri ktorom použijeme sterilnú vodu na injekcie (6,2 ml), následne riedime 2 % lidokaínom (1,4 ml) na roztok obsahujúci približne 125 mg cefoperazónu a 125 mg sulbaktámu v ml v približne 8 ml 0,5 % roztoku lidokaínium-chloridu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0159/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. októbra 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025